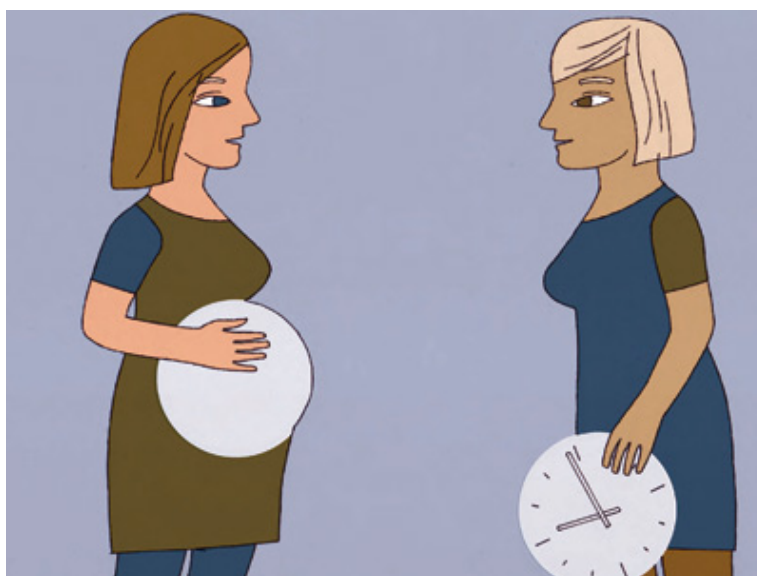


Konsekvenser for mor og barn når mor er eldre førstegangsfødende

Hvilke er vanlige for mor og barn? Hvor hyppig forekommer de?

En litteraturstudie av Navdeep Kaur



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultetet
UNIVERSITETET I OSLO



Innholdsfortegnelse

Abstract	4
Innledning	5
Metode	7
Resultat og diskusjon	9
Svangerskapskomplikasjoner	
Fertilitet	9
Svangerskapsdiabetes	9
Preeklampsi	10
Placenta previa	11
Abruptio placenta	12
Prematur fødsel	12
Før uke 37	12
Før uke 32	13
Komplikasjoner under fødsel for mor	
Keisersnitt	14
Instrumentell vaginal fødsel	15
Postpartumblødning	16
Perinatalt utfall	
Low birth weight	16
Small for gestational age	17
Makrosomi	17
Kromosomfeil	18
Strukturfeil hos barnet	19
Perinatalt dødsfall	20
Hvordan går det med barna	21

Alder som en risikofaktor	22
Konklusjon	24
Kilder	26

Abstract

There is an international trend of primipara of advanced maternal age. Norway is no exception. The average maternal age for primipara in the early 1980's was 24, 7 years, and increased to 29, 8 years in 2010. It is known that advanced maternal age, defined as above 35 years, gives rise to complications.

The aim of this study is to identify what are the most common maternal complications and neonatal outcomes among primipara of advanced age.

A non-systematic search for literature in PubMed/Medline, Cochrane Library and UpToDate were performed using the words "nulliparous", "primipara", "advanced maternal age", "pregnancy outcome", "obstetric complications", "obstetric outcome". 40 articles were included.

The results are very diverse. Age alone has a strong effect on the complication rate, but there is also an effect of parity and socioeconomic factors that are not enough revealed. There was a tendency of primipara of advanced age having higher rates of preeclampsia, cesarean section, premature birth before week 37, and that their children tend to be small for gestational age. This compared to multipara of advanced age. Most of the studies conclude that though pregnancy in advanced maternal age have increased complications, the rates are still small and a pregnancy for the individual primiparous woman of advanced age is still considered safe, set aside the increase of chromosomal abnormalities of the fetus.

The conclusion of this review is that there is still a need for further research that compares the effect of age, parity and potential confounders. The public also needs information about the disadvantages of delaying motherhood, though the complication rates are still considered small and pregnancy for a healthy primiparous woman of advanced age is still considered to be safe.

Innledning

I mediene tas det jevnlig opp at alderen til førstegangsmødre stadig øker. I følge Statistisk sentral byrå (1) var gjennomsnittsalderen for 1.gangsfødende kvinner i Norge på 28,4 år i 2011. Alderen har økt fra 24,7 år i de tidlige 1980 årene, altså 3,7år på landsbasis (1).

Gjennomsnittsalderen til den 1.gangsfødende kvinnen varierer etter fylket hun føder i og i Oslo finner vi den høyeste gjennomsnittsalderen 29,8 år (2). Samtidig som alderen på den 1.gangsfødene øker, ser man at en økende andel av barna som blir født har mødre i høyere alder. Andelen kvinner i alderen 35-45 år har doblet seg i løpet av 20 år fra tidlig 1980 tallet, og det er tilsvarende økning i gruppen kvinner i alderen 30-34 år (3) Tallene er vist i tabell 1.

Tabell 1. Levendefødte barn etter mors alder. Oppgitt i prosent (3)

Tidsperiode	Alder (år)		
	20-29	30-34	35-45
2001-2005	40,20 %	40,10 %	19,20 %
1981-1985	67,90 %	22,20 %	8,10 %

Norske kvinner er på ingen måte unike i sitt valg på verdensbasis, dette er en generell trend som vises i flere industrielle land. En statistisk rapport utgitt i 2002 viser at gjennomsnittsalderen for førstegangsfødende i USA økte med 3,5 år fra 1970 til 2000. Japanske damer hadde den høyeste gjennomsnittsalderen med 31,8 år i år 2000 og Kina følger etter med en gjennomsnittsalder på 31,6 år. I Island økte alderen på førstegangsfødende med 4,2 år til 25,5 i år 2000 og i Sverige til 27,9 år (4). Dette er tall fra år 2000, men det er ingen tegn til at trenden har stagnert eller reversert (1-3), slik at alderen på den 1.gangsfødende internasjonalt kan forventes å ligge på nivå med Norge.

De samme mediene og fagmiljøene som nevner at Norges førstegangsfødende stadig blir eldre, oppfordrer kvinner til å få sine førstefødte tidligere. Dette blir formidlet med sensasjonelle overskrifter om nedsatt fruktbarhet, komplikasjoner hos moren og generell begrunnelsene om at dette ikke er til det beste. Et kjapt søk på Google søkemotor med søkeordet "eldre mor" viser en typisk artikkel i nettmagasinet Klikk. Her vises bildet av Ann Maloney på forsiden av New York Magazine som høygravid. Det som er oppsiktsvekkende er at Ann Maloney er 50 år når hennes førstefødte fødes. I samme artikkel siteres Tom Tanbo:

"Nesten alle komplikasjoner under svangerskap og fødsel øker med økende alder. Eldre gravide har større risiko for svangerskapsforgiftning og diabetes. Og jo eldre mor er på fødselstidspunktet, desto større er risikoen for kromosomfeil hos fosteret, ifølge overlegen." (5)

Ingen ytterligere informasjon gis og som kvinne, i reproduktiv alder, vet man ikke hva man skal sitte igjen med av kunnskap og hva som anses som eldre.

Tough et al (6) foretokk en studie av kunnskapsgrunnlaget og holdninger til menn og kvinner i reproduktiv alder i Canada. Deres resultater viste at 75 % mente den beste alderen å få barn i var 24 til 34 år. Bare 2 % mente det var ideelt å begynne etter 35år. Det avdekkes manglende kunnskap om økende tilfeller av keisersnitt, prematur fødsel og økt risiko for dødfødsel. Godt over halvparten av kvinnene visste at kvinner etter 35år kan ha vansker med å bli gravide, har økt risiko for å få barn med Down syndrom og utvikle svangerskapsdiabetes. Allikevel kommer ikke alder med på de viktigste faktorene som påvirker valget for når man skal ha barn. De topp fire faktorene som påvirker valget angir kanadierne å være økonomisk sikkerhet, at partneren egner seg som forelder, eget ønske om barn og partnerens ønske om barn. Faktisk angir 17,4 % av kvinnene og 19 % av mennene at alder ikke er viktig når man skal vurdere tidspunkt for å få barn. Få vet om kostnadene knyttet til IVF eller at det er vanskeligere å oppnå samme suksess hos eldre damer enn yngre også ved IVF (6). Kvinnene i Benzies et al (7) sin studie tror IVF vil være tilgjengelig for dem i alle aldre, slik at forfatterne stiller spørsmål om hvorvidt kvinnene vet om den begrensede suksessraten for eldre kvinner og risiko for flersvangerskap, samt om media har skapt tanken om IVF sin tilgjengelighet (7). Er det mulig at media tegner et bilde av at IVF er løsningen og gir vag informasjon om konsekvensene av å vente for lenge?

Cooke et al (8) sin metaanalyse bekrefter tankene rundt økonomi og ønsket om ”å være klar”, men tar også opp den kulturelle påvirkningen ved at eldre mødre aksepteres og at det anes som en sosial norm (8). En kvinne formulerer det slik:” When I take my daughter to the playground now, it seems like most parents seem to be this age (over 35). I think it’s very common” 7) s629. Av kjente konsekvenser vet kvinner og menn om nedsatt fertilitet, økende hyppighet av trisomi 21 (8) og svangerskapsdiabetes (6). Det oppgis at for få vet om økt risiko for dødfødsel, keisersnitt, barn med lav fødselsvekt og prematuritet. Det er også lite kunnskap om hvordan prematuritet og/eller har lav fødselsvekt påvirker barnet (6).

Eldre førstegangsfødende defineres i litteraturen som kvinner som er 35 år eller eldre ved fødsel. Dette er en definisjon satt av International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) i 1959. Hvorvidt dette er en korrekt alder å sette som grensen for risikosvangerskap i dag diskuteres i litteraturen (9). Flere artikler diskuterer økte risiko ved graviditet etter 35 års alder (10,11,12,13), men det er også artikler som fokuserer på at selv om risiko øker, så anses graviditeter etter 35 år som trygge svangerskap da de fleste komplikasjonene ikke øker av betydning før ca 40år (14,15,16,17). Samtidig observeres det i enkelte studier at i grupper med høy sosioøkonomisk status eller private sykehus hvor velstående kvinner velger å føde, vises det færre komplikasjoner tross høyere alder hos kvinnene. Dette er forhold som virker inn på spørsmålet om hvilken alder som anses som kritisk ved svangerskap.

Hensikten med denne oppgaven er å foreta et litteratursøk for å undersøke hvilke komplikasjoner som øker ved mors alder for både mor og barn og hvilken alder regnes som kritisk. Komplikasjonene som medregnes er komplikasjoner hos mor under svangerskap og fødsel samt perinatale utfall for barnet. Fokus i denne oppgaven er førstegangsfødende. Denne avgrensningen er valgt da fokus i samfunnet er på at kvinner starter familieplanleggingen senere, og det er ønskelig å se hvordan dette påvirker mor og barn sin helse.

Metode:

Det er foretatt et ikke-systematisk søk på PubMed/Medline, Cochrane Library og UpToDate relatert til avansert alder på fødende mødre og komplikasjoner relatert til svangerskapet. Det viste seg at det er mye forskning som foregår innen obstetrikken, slik at søket måtte begrenses i stor grad. Søket ble foretatt juni 2011. I henhold til problemstillingen ble søket avgrenset til eldre nullipara over 35 og 40 år sammenlignet med nullipara yngre enn 35 år. Det viste seg imidlertid å være svært avgrenset da det fantes få artikler på dette som omhandlet dette konkret. Søket ble derfor utvidet til å omhandle generelt eldre mødre, advanced maternal age, hvilket gav betraktelig flere artikler å vurdere. Søkeordenene som ble benyttet er "nulliparous", "primipara", "advanced maternal age", "pregnancy outcome", "obstetric complications", "obstetric outcome". I artikler med interessante funn og kommentarer har originalartikler blitt søkt opp og vurdert enkeltvis. Totalt har 40 studier blitt inkludert.

Som nevnt er eldre fødende et tema som har blitt vurdert i flere studier. Under vurderingen av hvilke studier som skal inkluderes har det måttet bli satt enkelte kriterier. Da hensikten har vært å undersøke hvordan bildet av komplikasjoner har vært i nyere tid har det vært forsøkt å bruke den nyeste studien hvor det er sammenfallende design og problemstilling på artiklene. Studier som omhandler utelukkende resultater av IVF behandling er ikke inkludert da dette er en behandlingsform som kommer sekundært til det som problemstillingen ønsker å avdekke.

De vanligste oppgitte komplikasjonene har blitt valgt til endepunkter som det ønskes å se hyppigheten og utviklingen av i forhold til alder og paritet.

Av komplikasjoner under svangerskapet er det valgt å se på følgende faktorer:

- Fertilitet
- Svangerskapsdiabetes
- Preeklampsi
- Placenta previa
- Abruptio placenta
- Prematur fødsel før uke 37 og før uke 32

Av komplikasjoner under fødsel er det blitt valgt å se på følgende faktorer:

- Keisersnitt
- Instrumentell vaginal fødsel
- Blødninger

Perinatalt utfall:

- Low birth weight

- Small for gestational age
- Makrosomi
- Kromosomfeil
- Strukturfeil hos barnet
- Perinatalt dødsfall
- Hvordan går det med barna?

Enkelte av komplikasjonene defineres forskjellig i vurderte studier. Det er vektlagt at studiene definerer komplikasjonene likt, og følgene definisjon er valgt:

- Svangerskapsdiabetes: målt ved positiv glukose toleranse test
- Preeklampsi: blodtrykk over 140/90 etter svangerskapsuke 20 og minimum +1 på urinstix
- Postpartum blødninger hos moren: over 500ml i løpet av de første 24 timene etter fødsel.
- Low birth weight: under 2500g
- Small for gestational age: fødselsvekt under 10% persentilen
- Makrosomi: fødselsvekt over 4000g

Det ser spesifisert i teksten om det er valgt andre grenser for komplikasjonene.

Alle artikler inkludert i litteraturstudien er utgitt på engelsk og er utført i industrialiserte land som har hatt en tilsvarende utvikling som Norge med eldre fødende og hvor helsen til mødrene kan sammenlignes. Dette for å styrke overførbarheten til resultatene til den norske befolkningen.

Ved vurderingen av hver enkelt studie har det blitt benyttet et vurderingsverktøy utgitt av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i 2006 (Vedlegg 1). Studier som omhandler komplikasjoner rundt svangerskapet har hatt designtypen kohortstudier, flere retrospektive da de er basert på registre, men også noen prospektive og det er inkludert kasus- kontroll og reviews basert på disse designene. Kohort og kasus kontroll anses som valide design for problemstillingen og derfor er de inkluderte studiene kun av denne designtypen. Alle studier har benyttes signifikansnivå på 0,05 og 95 % konfidensintervall. Artikler som bruker andre tall er spesifisert. Øvrige artikler som påpeker andre aspekter innen problemstillingen som prevalensspørsmål og kvalitative spørsmål er også vurdert til å ha tilpassede design.

Resultat og diskusjon

Av vurderte artikler har det blitt inkludert 40 artikler. De vurderte komplikasjonene har blitt fordelt under tre hovedoverskrifter: svangerskapskomplikasjoner, komplikasjoner under fødsel for mor og perinatalt utfall. De viktigste tabellene blir gjengitt i teksten, men for mer utfyllende relevant tallmateriale vises det til vedlagte bilag.

Svangerskapskomplikasjoner:

Fertilitet

Det har blitt stilt spørsmål om kvinners nedsatte fruktbarhet etter fylte 30 år er på grunn av nedsatt fertilitet eller redusert hyppighet av samleie. I Frankrike utførte man i 1982 en studie hvor man inseminerte kvinner i 12 sykluser med donorsperm. Dette var mulig da deres ektemenn hadde azoosperm. Den kumulative suksessraten, altså svangerskapsrate, viste signifikante forskjeller mellom aldersgruppene kvinnene ble delt i og at svangerskapsraten sank med 20 % fra kvinnen er under 31 år til over 35 år (18). Dunson et al (19) foretok en studie i nyere tid og ønsket også å se på kvinnens fertilitet, uavhengig av seksuell adferd. De valgte å innsamle data ved en kohort og beregne sannsynligheten for graviditet i forhold til samleie på spesifikke dager relatert til ovulasjon og alder. De viser at sannsynligheten for en graviditet på en gitt dag synker med alder (19).

Tabell 2 Forekomst av graviditet i forhold til alder.

Studie	Alder	Antall	Graviditet	Kommentar
Schwartz et al (18) 1982	<31	1450	74 %	Suksessrate ved inseminasjon av kvinner i 12 sykluser.
	31-35	599	61% p<0,03	
	>35	144	54% p<0,001	
Dunson et al (19) 2002	19-26		50 %	Suksessrate ved samleie dag 2 før ovulasjon
	27-34		40 %	
	35-39		30 %	Med mann samme alder
	35-39		18 %	Med mann 5 år eldre enn kvinnen

Yaniv et al (20) bekrefter den synkende fertiliteten med alder ved å vise til at det er stadig flere kvinner i hver vurderte aldersgruppe som har blitt gravide ved bruk av IVF. Bruken av IVF hos 1.gangsfødende kan tolkes som et resultat av infertilitet. Studien viser at hos kvinner 35-39 år er fem ganger flere blitt gravide ved IVF i forhold til kvinner under 35 år, og hos kvinner over 40 år har 10 ganger flere blitt gravide ved IVF (20).

Svangerskapsdiabetes

Forekomst av svangerskapsdiabetes i Norge oppgis til å forekomme med hyppighet 17,9 pr 1000 fødsel i henhold til Medisinsk fødselsregister i 2010. Tallet er ikke spesifisert i forhold til paritet (2). Studiene vist i bilag 1 viser at forekomsten av svangerskapsdiabetes øker signifikant med alderen til den gravide (15,17,21). Studiene som skiller på paritet og alder,

bilag 2, viser en større hyppighet blant flergangsgravide i forhold til 1.gangsgravide uansett aldersgruppe (9,14,22) og differansen mellom paritetene varierer mellom 1,1 % til 6,4 %.

Joseph et al (23) viser at sosioøkonomisk status korrelerer med forekomsten av svangerskapsdiabetes i deres utvalg i Canada. Gravide kvinner i lavere inntektsfamilier har høyere forekomst av svangerskapsdiabetes enn gravide kvinner i høyere inntektsfamilier. Dette gir en relativ risiko som vist i tabell 3 og den økte relativ risiko øker ytterligere ved korrigering. Dette viser at sosioøkonomisk status har en uavhengig effekt på forekomst av svangerskapsdiabetes. Det var ingen forskjell i forekomst av diabetes mellitus forut for svangerskap i forhold til sosioøkonomisk status (23).

Tabell 3. Relativ risiko (RR) for gravide i lavinntektsfamilier mot gravide i høyinntektsfamilier.

Studie	RR	95% KI
Joseph et al	1,44	1,21 1,73
(23) 2007	2,48*	1,93- 3,20

*Samme gruppe korrelert for alder, paritet, vekt forut for graviditet, røyking, sivilstatus og årsperiode for fødsel.

Studiene indikerer at alder er en viktig faktor for utvikling av svangerskapsdiabetes. Studiene hvor det skilles på paritet viser at 1.gangsfødende sjeldnere utvikler svangerskapsdiabetes i forhold til flergangsfødende uansett aldersgruppe. Selv om forekomsten i Seud et al sin studie foretatt i Hong Kong viser en betraktelig høyere hyppighet av svangerskapsdiabetes er trenden i tallene lik som i øvrige studier.

Høyere sosioøkonomisk status korrelerer med redusert utvikling av svangerskapsdiabetes. Dette kan tenkes å være knyttet til en kvinnes treningsvaner og vekt forut for svangerskap som ofte er mer gunstige blant kvinner i høyere inntektsfamilier. Disse faktorene kunne det vært interessant å se mer på i forhold til utviklingen av svangerskapsdiabetes og paritet. Chan et al (14) inkluderer BMI i som en faktor de ser på. De viser at det er 6 % flere flergangsfødende som har BMI over 25 enn 1.gangsfødende uansett aldersgruppe og at hyppigheten av høy BMI øker signifikant med alderen (14).

Preeklampsi:

I henhold til Medisinsk fødselsregister var forekomsten av preeklampsi 33,4 pr 1000 fødende i Norge i 2010. Tallet er ikke spesifisert i forhold til paritet eller alder hos den gravide (2).

To studier skiller mellom mild og alvorlig preeklampsi etter ICD-10 klassifikasjonen. De viser motstridende resultater i forhold til utviklingen av mild preeklampsi og alder. Den ene studien er fra Sverige og viser at forekomsten synker ca 1 % med alder, mens den andre, utført i Israel, viser at forekomsten øker betydelig med ca 5 %. Begge studiene viser derimot at forekomsten av alvorlig preeklampsi øker signifikant med alder (15,20), bilag 3.

Studiene som sammenligner paritetsgrupper viser gjennomgående større hyppighet av preeklampsi blant 1.gangsfødende enn flergangsfødende. Differansen mellom paritetene varierer med 1,5 % til 6 % økt hyppighet og de viser også at økende alder virker inn i begge

paritetsgrupper, tabell 4. Wang et al (9) sin studie er eneste som ikke viser en påvirkning av alder. Cleary-Goldman et al (17) foretar flere korrigeringer for å finne påvirkningen av alder og viser at alder har en svak effekt på forekomst av preeklampsi med odds ratio 1,1, bilag 4.

Tabell 4. Forekomst av preeklampsi hos gravide kvinner etter paritet og alder.

Studie		1. gangsfødene		Flergangsfødende	
Chan et al (12) 2008	Alder	<40	>40	<40	>40
	Antall	8891	200	6230	406
	Hyppighet	3,40 %	8,50 %	2,00 %	3,20 %
	OR, 95% KI	OR 2,68 (1,61-4,46)		OR 1,76 (1,00-3,09)	
	og p verdi	verdi <0,001		p 0,046	
Wang et al (9) 2011	Alder	<35	>35	<35	>35
	Antall	2213	616	2193	1597
	Hyppighet	6,70 %	7,30 %	3,50 %	3,90 %
	P verdi	p 0,591		p 0,548	
Seud et al (22) 2002	Alder	20-30	>40	20-30	>40
	Antall	51	53	275	266
	Hyppighet	5,90 %	5,70 %	0,00 %	4,10 %
	P verdi	0,961		0,001	

Basert på innsamlet data ser man at det er sprikende resultater. To studier utført i USA og Israel viser at alder ikke har nevneverdig effekt, mens av de øvrige studier kan man si at alvorlig preeklampsi øker med alder og at førstegangsfødende generelt er i høyere risiko for å utvikle preeklampsi basert på hyppighet. En viktig forskjell i studiene som skiller på paritet og alder er alderen de definerer som eldre. Studiene som setter skillet på 40 år viser påvirkning av alder, i motsetning til Wang et al sin studie som setter skillet på 35 år.

Placenta previa.

I Norge forekom placenta previa ved 2,4 pr 1000 fødsel i 2010. Tallet er ikke spesifisert i forhold til paritet er den gravide kvinnens alder (2).

Det er ingen av de inkluderte studier som skiller på forekomsten av placenta previa i forhold til paritet. Studiene skiller på forekomst i forhold til aldersgrupper og viser en gjennomgående økende odds ratio ved økende alder. De høyeste odds ratio finnes hos kvinner over 40 år (12,15,17,24). Referansegruppens alder varierer, men OR varierer mellom 2,8 til 5,9 for kvinner over 40 år. Sistnevnte odds ratio har den yngste referansgruppen på 20-24 år, mens den førstnevnte har den eldste referansgruppen på under 35 år, bilag 5.

I Joseph et al (24) sin studie nevnes det, uten å vise til tall, at den økte hyppighet av placenta previa som ses i utvalget, også finnes hos 1.gangsfødende kvinner. Yanvi et al (20) sin studie som ser på 45.000 førstegangsfødende kvinner viser samme tendens av økt hyppighet med alder. Det skal merkes at hyppigheten er stabil fra aldersgruppen 35 år til over 40 år på 1,6 %. (Bilag 5).

Det er gjennomgående økt hyppighet av placenta previa ved økende alder med høye odds ratio. Det er lite grunnlag for å se innvirkning av paritet, men studiet som viser forekomsten hos 1.gangsfødende har en hyppighet som ikke skiller seg stort fra studier hvor det ikke skiller på paritet. Dette indikerer at paritet ikke har en innvirkning.

Abruptio placenta

Placenta abruptio er en fryktet komplikasjon under fødsel og forekomsten er lav i Norge. I henhold til Medisinsk fødselsregister forekom placenta abruptio med 3,1 pr 1000 fødsler i år 2010. Tallet er ikke spesifisert i forhold til paritet (2).

Studiene som ikke skiller på paritet viser en moderat økende hyppighet og odds ratio med alder. Det er kun en studie fra USA med 36.000 kvinner som viser klinisk signifikant odds ratio. Klinisk signifikant odds ratio nås først når kvinnen er over 40 år med OR 2,3 (17). Av de øvrige studiene er det kun i konfidensintervallene at odds ratio går over 2, men de færreste er signifikante (bilag 6).

Studiene som skiller på paritet, tabell 5, viser at hyppigheten er noe større blant førstegangsfødende uansett aldersgruppe og at hyppigheten er størst ved ung alder. Høyeste forekomst er hos 1.gangsfødende 20-30 år med 2 %. I disse tallene kan det tenkes at kvinnene som opplever abruptio placenta som unge førstegangsfødende ikke velger å bli gravide igjen eller har planlagte keisersnitt ved senere svangerskap. Dette kan bidra til en skjevhet slik at abruptio placenta ikke blir en registrert komplikasjon og dermed ikke sier noe om hyppigheten det kunne ha vært hos eldre flergangsfødende. Ingen av tallene er statistisk signifikante og forskjellene i tallene er små slik at det ikke er mulig å trekke en slutning fra disse resultatene.

Tabell 5 Forekomst av abruptio placenta i forhold til paritet og alder.

Studie		1. gangsfødene		Flergangsfødende	
Wang et al (9) 2011	Alder	<35	>35	<35	>35
	Antall	2213	616	2193	1597
	Hyppighet	1,10 %	1,00 %	0,70 %	0,30 %
	P verdi	0,743		0,12	
Seud et al (22) 2002	Alder	20-30	>40	20-30	>40
	Antall	51	53	275	266
	Hyppighet	2,00 %	1,90 %	1,10 %	1,90 %
	P verdi	0,978		0,454	

Prematur fødsel

I henhold til Medisinsk fødselsregister har forekomsten av for tidlig fødsel (22-36 uker) blitt redusert fra 1999-2002 hvor forekomsten varierte mellom 5,7 og 5,9 prosent. I 2010 var forekomsten av prematur fødsel, uke 22-36, på 5,2 % og uke 28-36 5,5 % (2).

Før uke 37

Studier som ikke skiller på paritet, bilag 7, viser en moderat økende hyppighet av prematur fødsel før uke 37 og en moderat økt odds ratio. To store studier, utført i USA og Israel, viser

at odds ratio kun er økt i forhold til referansegruppen når kvinnene når over 40 år med OR 1,4 (17,21). En studie utført i Belgia på 26.000 kvinner viser at odds ratio for kvinnene over 35 år synker fra 1,26 til 1,14 når det foretas korrigeringer som kan knyttes til sosioøkonomisk status, som utdannelsesnivå, hypertensjon og diabetes under svangerskap (11), bilag 7.

Studiene som skiller på paritet viser en forskjell i paritetsgruppene. Hyppigheten av fødsel før uke 37 er generelt sett hyppigere blant 1.gangsfødende. Av totalt 12 sammenligninger mellom 1.gangsfødende og flergangsfødende i studiene i bilag 8 og 9 er det kun to tilfeller hvor flergangsfødende kommer ut med hyppigere fødsel før uke 37 og i begge tilfellene er kvinnene under 30 år (9,13,14,22, 253). Luke et al (13) viser forekomsten ved hvor mange kvinner som føder etter uke 37. Dere studie som inkluderer 8 millioner fødsler og er utført i England, bekrefter funnet om at hyppigheten av prematur fødsel før uke 37 er hyppigere hos 1.gangsfødende, bilag 8.

Fleste studier viser også en signifikant forskjell mellom aldersgruppene innen paritetsgruppene, slik at flere eldre kvinner opplever å føde prematurt enn yngre kvinner uavhengig av paritet. Odds ratio for forekomst av prematur fødsel før uke 37 i forhold til økende alder varierer fra 1,14 til 2,54 (13,14,22,25). Forskjellene i hyppighet øker også mellom paritetsgruppene ved økende alder. Unge 1.gangsfødende har en forskjell i hyppighet til sine jevnaldrende flergangsfødende på ca 1 %, mens hos de eldste gruppene er forskjellene opp til 8 %. Lisonkova et al (25) og Chan et al (14) viser til at alder påvirker forekomst av prematur fødsel mer hos 1.gangsfødende enn flergangsfødende ved at odds ratio er større mot referansegruppen hos 1. gangsfødende enn hos de flergangsfødende (bilag 9)

Før uke 32

Forekomsten av prematur fødsel før uke 32 er lav. Forekomsten i studiene varierer mellom 1,01 % til 2,5 %.

Studiene viser gjennomgående økende hyppighet og odds ratio av prematur fødsel før uke 32 ved økende alder (11,13,14,15,21) bilag 10 og 11. De høyeste odds ratio knyttes til de eldste kvinnene, høyeste værende OR 1,81 hos flergangsfødende kvinner over 40 år (14). Det knyttes stor usikkerhet til den høyeste odds ratio da til tross for at studien inkluderer 16000 kvinner i Hong Kong, regnes ikke odds ratio til å være signifikant og konfidensintervallet er bredt på 0,23-14,21. Av studiene som ikke skiller på paritet er høyeste odds ratio 2,1 (17). Delbare et al (11) viser til at odds ratio synker ved korreksjon av hypertensive sykdommer, diabetes samt lav utdanning fra OR 1,76 til 1,51 (11). Dette indikerer at andre faktorer enn kun alder påvirker forekomst av prematur fødsel før uke 32.

Av studiene som skiller på paritet er det en tendens til en høyere hyppighet av prematur fødsel før uke 32 hos 1.gangsfødende, bilag 11. Det skal nevnes at forskjellene er lave, under 1 %, og i Chan et al sin studie (14) er hyppigheten større hos flergangsfødende under 40 år med 0,4 %. Av studiene som ikke skiller på paritet er hyppigheten i Delbare et al sin studie (11), hvor de kun ser på 1.gangsfødende, lik de øvrige studiene. Dette indikerer at paritet ikke har innvirkning.

Ved vurdering av studie kan det se ut som om at det er en økende hyppighet ved alder, men at det er andre faktorer som påvirker enn alder alene. Paritet har ikke innvirkning på forekomsten av prematur fødsel før uke 32. Denne konklusjonen trekkes med en grad av usikkerhet da konfidensintervallene er brede i de vurderte studier. Dette gjør punkttestimatet usikkert. Grunnen til at konfidensintervallene blir brede kan knyttes opp mot den lave hyppigheten som varierer mellom 0,8-2,5 %. Ved lave hyppigheter kan det diskuteres hvorvidt kohort er beste design eller at utvalgene bør utvides.

Komplikasjoner under fødsel for mor:

Keisersnitt:

På landsbasis var det i 2010 totalt 10 714 barn som ble forløst med keisersnitt (17,1 %). Andelen barn forløst med keisersnitt har ligget nokså stabilt de siste tre årene. I løpet av siste tiårsperiode har imidlertid andelen på landsbasis steget fra 13,6 % i 2000 til 17,1 % i 2010 (2)

Samtlige studier viser en økning av foretatte keisersnitt med kvinnens alder (9,11,14,15,17,20, 21,22,26,27.) Tross i at forekomsten øker jevnt med økende alder viser flere studier at hyppigheten øker mer i aldersgruppen over 40 år. Main et al (26) viser en økning på +6 % hos kvinnene over 40 år mot gruppen 35-40, Herstad et al (27) viser en økning på +11 % mot kvinner 35-39 år og Yagev et al (21) viser en økning på +21 % mot gruppen 30-39 år, bilag 12. Dette er en høyere differanse enn mellom de lavere aldersgruppene. Main et al (26) utførte et studie i USA med 8500 1.gangsfødende kvinner som kom i spontan fødsel etter uke 37. Deres studie viser til at alder over 40 år er den sterkeste faktoren som påvirker at keisersnitt må foretas med OR 4,68. Av andre faktorer med høye odds ratio nevnes epiduralanestesi med OR 3,66 og fødselsvekt over 3800g med OR 2,25 (26), bilag 13. Delbaere et al (11) viser til at faktorer som lav utdanning, diabetes og hypertensjon også virker inn på forekomsten av keisersnitt. De beregner effekten av konfunderene til å være henholdsvis OR 1,25, 1,92 og 1,84, bilag 14.

Smith et al (28) har samlet en stor kohort i England på 584.000 førstegangsfødende. I deres studie har de beregnet at det er en lineær økning av keisersnitt allerede fra den 1.gangsfødende på 16 år. Det er en proporsjonal risikoøkning hvert 5 år på OR 1,49 (KI 1,48-1,51). Denne kurven er stabil selv når korrigert for konfundere som alder, sosioøkonomisk status, gestasjonsuke, barnets fødselsvekt og hvordan fødselen startet (28).

Studiene som skiller på paritet viser ingen entydig tendens av i hvilke paritetsgrupper forekomsten er høyest, bilag 15. Det kan derimot ses at økningen i forekomst av keisersnitt er større hos 1.gangsfødende. Chan et al (14) viser dette ved at odds ratio for keisersnitt hos eldre 1.gangsfødende er 1,2 høyere enn hos flergangsfødende og det er tilsvarende økning også i Wang et al (9) sin studie som er utført i Norge. Den økte hyppigheten er en gjennomgående tendens hos de andre studiene uten at de viser til odds ratio, bilag 14. Luke et al (13) utførte en studie i USA hvor de inkluderte 8 millioner fødsler og deres studie bekrefter overhyppigheten av keisersnitt blant 1.gangsfødende. Deres studie viser forekomsten av keisersnitt, men beregner odds ratio som viser at førstegangsfødende har en høyere odds ratio for keisersnitt enn flergangsfødende i samme alder. Tabell 6.

Tabell 6 Odds ratio for forløsning ved keisersnitt hos 1.gangsfødende i forhold til flergangsfødende i henhold til alder.

Alder	OR* (95% KI)	
30-34	5,58 (5,54-5,61)	*Referansegruppen er multipara uten tidligere keisersnitt.
35-39	5,88 (5,83-5,94)	
40-44	5,54 (5,43-5,64)	

Det er overbevisende tall om at alder virker inn på hvorvidt forløsningen skjer ved keisersnitt. Det er også store og gode studier som viser at 1. gangsfødende har en økt hyppighet av keisersnitt enn flergangsfødende og det kan virke som alder får en økende betydning for forekomsten av keisersnitt hos 1.gangsfødende.

Keisersnitt som en komplikasjon har blitt nøye studert. Resultatene tyder på at det er en økt hyppighet av keisersnitt blant eldre førstegangsfødende kvinner, men det diskuteres hvorvidt hyppigheten skyldes andre faktorer ved siden av alder. Det er ofte oppgitt medisinske indikasjoner for keisersnitt, men det skal belyses at mors ønske om keisersnitt blir signifikant fra >40 år (21). Ecker et al (29) viser at til tross for at like andeler eldre som yngre mødre nådde gestasjonsuke 41, var det flere eldre i dette utvalget som ble indusert (29). Yogev et al (21) viser det samme ved at de skiller på elektive og ikke-elektive keisersnitt og viser en økning av elektive keisersnitt ved økende alder (21). Dette bekrefter tanken flere forfattere har fremmet om at svangerskap hos eldre mødre betraktes som et etterlenget/ verdifullt barn, og at man tar flere forhåndsregler (12,17,22). Samtidig sier Smith et al at om alderen til mødre ville holdt seg på nivå med 1980 tallet ville 37,6 % av dagens keisersnitt vært unngått (28).

Instrumentell vaginal forløsning

Det er stabile tall for hyppighet av instrumentell vaginal forløsning i forhold til alder. Dette indikerer at alder ikke har innvirkning på hvorvidt det må foreta en instrumentell vaginal forløsning. Av studiene som ikke skiller på paritet viser to av studiene en reduksjon av hyppighet ved økende alder, OR 0,8 (15) og 0,9 (17) når kvinnen når over 40 år, bilag 16.

Studiene som skiller på paritet viser en forskjell i forekomst av instrumentell forløsning i forhold til paritet. Wang et al (9) som utførte sin studie på Rikshospitalet viser en fire ganger høyere forekomst av instrumentell forløsning hos 1.gangsfødende uansett aldersgruppe (9). Studien viser at alder har en sterkere påvirkning hos førstegangsfødende enn hos flergangsfødende, bilag 17. Joseph et al (24) som utførte sin studie i Canada viser tilsvarende tendens. Hos alle fødende kvinner over 40 år var forekomsten av vaginal forløsning 13,7 %. Når 1.gangsfødende fra utvalget skilles ut øker forekomsten til 43 %. Dette indikerer at forekomsten er svært lav hos flergangsfødende, bilag 16.

Seud et al (22) har en frekvens av instrumentell forløsning som avviker betraktelig fra øvrige studier i hyppighet, bilag 17. Dette er en studie utført i Libanon på 320 fødende kvinner. Tallene kan avvike på grunn av kulturelle forskjeller i bruk av forløsningsmetode eller skjevhet i resultatene grunnet et lite utvalg. Tross i forskjell i hyppighet er tendensen av

hyppigere instrumentell vaginal forløsning hos 1.gangsfødende i forhold til flergangsfødende til stedet.

Postpartumblødning.

Alder virker til å ha en svak effekt på postpartumblødning. Studier som ikke skiller på paritet viser lave odds ratio for blødning ved økende alder. Yogev et al (21) viser den høyeste odds ratio hos kvinner over 40 på 2,1. Det skal nevnes at den har et bredt konfidensintervall slik at estimatet er høyst usikkert, men signifikant i forhold til referansegruppen (21), bilag 18.

Studiene som skiller på paritet viser liten til ingen forskjell i hyppighet av postpartumblødning mellom paritetsgruppene. Det er et unntak fra dette. I Chan et al sin studie (14) vises en dramatisk effekt med odds ratio på 2,7 ved økende alder hos 1.gangsfødende, men med bredt konfidensintervall. Bredt konfidensintervall, at studien er utført i Hong Kong og at den avviker fra øvrige funn, svekker hvor mye man vektlegger funnet, bilag 19.

Perinatalt utfall

Low Birth Weight, <2500g

I henhold til Medisinsk fødselsregister hadde 5,4 % av alle fødte i Norge i 2010 en fødselsvekt under 2500g (2). Forekomsten er ikke spesifisert i forhold til paritet eller mors alder.

Studiene som ikke skiller på paritet viser til liten effekt av alder på forekomsten av lav fødselsvekt. To store studier utført i USA og Belgia viser til utvalg på henholdsvis 36.000 og 26.000 kvinner. Begge studiene foretar korrigeringer på sine odds ratio for å se effekten av alder, men høyeste odds ratio beregnes til 1,7. Dette viser at alder har en moderat effekt, bilag 20.

Delbare et al (11) undersøker effekten av konfundere som hypertensjon, diabetes og lav utdanning på resultatet av barnets fødselsvekt. Hypertensjon viser seg å ha en dobbelt så stor effekt på forekomsten av lav fødselsvekt enn alder. Lav utdanning har odds ratio på nivå med kvinnens alder, mens diabetes beregnes til å ikke gi signifikant påvirkning, tabell 7.

Tabell 7. Beregning av definert konfunders effekt på forekomst av fødselsvekt under 2500g (11).

Konfunder	OR (95% KI)	Korrigert for
Hypertensjon	3,88* (3,40- 4,45)	* Mors alder, IVF, diabetes og lav utdanning
Lav utdanning	1,61* (35- 1,91)	* Mors alder, IVF, diabetes og hypertensjon

Av studiene som sammenligner paritetsgrupper og alder i forhold til barnet fødselsvekt viser motstridende resultater, bilag 21. Wang et al (9) som utførte studien på Rikshospitalet viser ingen effekt av alder og en moderat økt hyppighet hos de 1.gangsfødende med 2% (9). Chan et al (14) som utførte sin studie på 16.000 fødende kvinner i Hong Kong viser at alder ikke er signifikant blant flergangsfødende, men hos 1.gangsfødende. Korrigert OR, som søker å måle effekten av kun alder, beregnes til 1,91 hos kvinner over 40 år (14). Yaniv et al (20) som kun ser på 1.gangsfødende i Israel viser en hyppighet tilsvarende Chan sin studie, men 3% mer, på 18,5 %. Disse tallene avviker betraktelig fra Wang et al sin studie foretatt i Norge. Det skal nevnes at den eldste gruppen til Wang et al er kvinner over 35 år, men gruppen i de to øvrige studiene er over 40 år. Det kan tenkes at hypertensjon, som Delbaere et al viser til å være viktigste faktor, er et hyppigere problem hos kvinner over 40 år, slik at det er gruppeinndelingen som er årsak til hyppighetsforskjellen i studiene som viser hyppigheten hos 1.gangsfødende.

Small for Gestational Age, SGA

Av studiene som skiller på paritet vises det en høyere hyppighet av at 1.gangsfødende kvinner føder SGA barn. Lisonkova et al (25) som utførte en studie i Canada på 100.000 kvinner viser at hos 1.gangsfødende kvinner 35-39år og over 40 år dobbles hyppigheten av SGA barn mot hyppigheten hos flergangsfødende. Ved beregninger av odds ratio for forekomsten av SGA ved økende alder er det kun blant 1.gangsfødende at det finnes signifikant påvirkning. Odds ratio er allikevel lav, OR 1,37 hos kvinner over 40 år (25), bilag 22. I Delbare et al (11) sitt utvalg i Belgia øker også hyppigheten av SGA barn ved økende alder hos den fødende kvinnen. Når OR korrigeres for konsepsjonsmåte, hypertensjon og diabetes under svangerskap samt utdannelsesnivå, synker beregnet odds ratio fra 1,59 til 1,53 (11), bilag 24. Av de vurderte konfunderene har hypertensjon størst effekt på forekomsten av SGA hos det fødte barnet med OR 1,82, bilag 24. Joseph et al (23) viser at sosioøkonomisk status også påvirker forekomsten av SGA. I deres utvalg øker forekomsten av barn med SGA hos de gruppene med lav inntekt. Justert odds ratio hos den gruppen med lavest inntekt er 1,34 i forhold til referansegruppen, kvinner med høyest inntekt (23).

Makrosomi

I henhold til Medisinsk fødselsregister hadde 17,5 % av alle fødte i Norge i 2010 en fødselsvekt over 4000g (2). Forekomsten er ikke spesifisert i forhold til paritet eller den fødende kvinnens alder.

Av de tre studiene som omtaler makrosomi er hyppigheten relativt lik i aldersgruppene på 4-6% (11,14,17), bilag 25. Cleary- Goldman et al (17) sin studie skiller seg ut med oppgitt hyppighet, men de setter grensen for makrosomi ved 4500g. Dette er 500g mer enn grensen ved øvrige studier. De bekrefter allikevel tendensen til at hyppigheten er stabil ved den fødende kvinnens alder, bilag 25. Chan et al (14) er den eneste studien som skiller på paritet i forhold til makrosomi. De viser at alder påvirkning i begge paritetsgrupper med OR 1,86 hos 1.gangsfødende og 1,91 hos flergangsfødende, bilag 26. Det er liten forskjell mellom paritetsgruppene, slik at man basert på denne enes studien ikke kan si at 1.gangsfødende er mer utsatt enn flergangsfødende. Det skal også nevnes at punkttestimatene ikke er signifikante og det er brede konfidensintervall.

Makrosomi er en kjent konsekvens av diabetes hos den fødende kvinnen. Delbaere et al vurderer effekten av diabetes og alder uavhengig av hverandre. Beregninger viser at odds ratio for makrosomi hos 1.gangsfødende over 35 år er 0,89, mens odds ratio for makrosomi hos gravide med diabetes er 1,83 (11). Tabell 8.

Tabell 8. Odds ratio for makrosomi hos barn av kvinner med følgende faktor/konfunder. (11)

Konfunder	OR (95% KI)	Korrigert for:
Diabetes	1,83 (1,30-1,59)	Mors alder, IVF, utdanning og hypertensjon
Alder >35 år	0,89 (0,76-1,04)	Konsepsjonsmåte, hypertensjon, diabetes og utdanning.

Alder virker ikke til å ha effekt på forekomsten av makrosomi, heller ikke paritet. Den faktoren som har størst effekt er hvorvidt den fødende kvinnen har diabetes. Dette samsvarer med øvrig litteratur. Slikt sett ville det vært interessant å se studier som viser forekomst av diabetes hos kvinner i forhold til alder. Da diabetes er nært korrelert med overvekt er dette en faktor som kan knyttes til sosioøkonomisk status da det er flere kvinner i lavere inntektsgruppene som har høyere vekt forut for svangerskap enn kvinner i høyre inntektsgrupper (23). Samtidig viser Delbaere et al (11) at lav utdanning, som kan knyttes til sosioøkonomisk status, ikke har signifikant effekt på forekomst av makrosomi.

Kromosomfeil

I Medisinsk fødselsregister registreres Down syndrom som eneste kromosomfeil. Forekomsten registreres ikke i forhold til paritet eller mors alder. I 2010 ble det i Norge påvist 124 barn med Downs syndrom. 2 av disse var dødfødte og 40 ble abortert etter nemdbehandling (2).

Hook (30) har foretatt beregninger av klinisk signifikante cytogenetiske abnormiteter hos levendefødte hvor mødrenes alder er fra 15 til 49 i USA. Down syndrom er den mest utbredte klinisk signifikant cytogenetisk abnormitet. Andre cytogenetiske abnormiteter inkludert er trisomi 13, 18 og Turner syndrom. Alle kromosomfeilene øker i hyppighet ved økende alder hos moren. Forekomsten er stabil opp til den fødende kvinnen er 35 år, men fra kvinnen er 40 år er det en kraftig økning i hyppighet fra 5,6 pr 1000 levendefødte til 15,8 pr 1000 levendefødt (30). I en annen studie samler Hook et al (31) genmateriale fra levendefødte barn og amniocentese. Forekomsten av de tilsvarende kromosomfeilene oppgis til å være tilsvarende som i studien over tross for at han inkluderer funn ved amniocentese. Tabell 9.

De nevnte studiene er av de eldste som er inkludert i studien, foretatt i tidlig 1980 årene. Tross for at de er gamle og ikke oppgir hvor mange barn som er inkludert i studien, vurderes de til å være av en høy kvalitet på grunn av designet. Av en nyere studie oppgir Clary-Goldman et al i en studie fra 2005 med 36.000 fødende kvinner en forekomst som er tilsvarende Hook sine studier. De presiserer ikke hvilke kromosomfeil de inkluderer, men alder vurderes til å være en sterk faktor for å påvirke forekomsten av kromosomfeil med OR 4,0 ved alder 35-39 år og OR 9,9 når den fødende kvinnen er over 40 år.

Tabell 9. Hyppighet av kromosomfeil ved økende alder hos mor.

Studie	Alder	Antall	Hyppighet	OR og 95% KI
Cleary-Goldman (17) 2005	<35	28398	0,20 %	
	35-39	6294	0,80 %	4,0* (2,5- 6,3) p <0,001
	>40	1364	1,90 % <0,001	9,9* (5,8-17,0) p <0,001
Hook (30) 1981	<30		2 pr 1000	
	30		2,6 pr 1000	
	35		5,6 pr 1000	
	40		15,8 pr 1000	
	45		53,7 pr 1000	
Hook et al (31) 1983	35		5 pr 1000	
	40		15 pr 1000	
	45		50 pr 1000	

Strukturfeil hos barnet

Av alle fødte i Norge i 2010 var det 2750 som ble født med en strukturfeil (2)

Ingen av studiene som skiller på paritetsgruppene ser på forekomsten av strukturfeil hos barnet. I de øvrige studiene som ikke skiller på partiet, bilag 27, vises det at alder har en moderat til ingen effekt (11,17). I Cleary-Goldman et al (17) sin studie presiseres det at de beregnede odds ratio kun er klinisk relevante når det er over to på grunn av det store utvalget på 36.000 kvinner. Odds ratio for strukturfeil hos barnet av mødre over 40 år er på det høyeste av vurderte aldergrupper på OR 1,7. I Delbare et al (11) sitt utvalg beregnes odds ratio for å være OR 1,12 for kvinner over 35 år, men synker når odds ratio korrigeres for konsepsjonsmåte, hypertensjon og diabetes under svangerskap og utdannelsesnivå. Dette viser at alder har liten effekt på forekomsten av strukturfeil hos barnet. Ved beregning av de enkelte konfunderenes effekt på odds ratio for strukturfeil hos barnet er lav utdanning eneste variabel som påvirker utfallet. Den beregnede odds ratio er OR1,67. Dette er betraktelig mye høyere odds ratio enn alder, tabell 10.

Tabell 10. Odds ratio for strukturfeil hos barnet ved lav utdanning og alder hos den fødende kvinnen (11).

Konfunder	OR (95% KI)	Korrigert for:
Lav utdanning	1,67 (1,22-2,29)	Mors alder, IVF, diabetes og hypertensjon
Alder >35 år	1,06 (0,79-1,43)	Konsepsjonsmåte, hypertensjon og diabetes under svangerskap og utdannelsesnivå.

Loane et al (32) har studert risiko for ikke-kromosomanomalier i en populasjonsbastert prevalensstudie ved å bruke registre i totalt 15 land i Europa. Totalt ble 1,75 millioner fødsler inkludert i studien. Registrert prevalens i forhold til alder er gjengitt i tabell 11.

Tabell 11. Prevalens og relativ risiko (RR) av ikke-kromosomanomalier i 15 land i Europa i forhold til morens alder

Alder	Prevalens pr 1000 fødsel	RR* (95% KI)	
<20	26,5	1,11 (1,06-1,17)	* Korrigert for land.
30-34	21,5	0,98 (0,96- 1,01)	Referansegr: 25-29 år
35-39	21,4	0,99(0,96-1,02)	
40-44	22,6	1,01 (0,95- 1,07)	

Den aldersrealterte risiko varierte signifikant mellom landene i Europa. Frankrike, Irland og Portugal har høyere relativ risiko for ikke-kromosomanomalier blant tenåringsmødre, mens Polen og Tyskland viser høyere relativ risiko for ikke-kromosomanomalier blant eldre mødre (32). Med dette indikerer forfatterne at det kan være andre faktorer enn alder som virker inn på forekomsten av ikke-kromosomanomalier. Eldre mødre har signifikant økt risiko for føtalt alkoholsyndrom, encephalocoele, øsofagal atresi og dvergvekst, mens tenåringsmødrene hadde signifikant økt risiko for gastroschisis, maternell infeksjons syndromer, trikuspid atresi, anencephalus samt nervesystem og GI anomalier (32).

Studiene viser motstridende resultater. Noen studier viser en liten til moderat effekt av økende alder på forekomsten av strukturelle feil hos avkommet (11,17,20). Andre studier, som er omfattende i sitt utvalg og omfang, viser til at forekomsten av strukturelle feil hos barnet er hyppigst hos tenåringsmødre. Forfatterene viser til en U-kurve ved forekomst av strukturelle feil i forhold til mors alder (32).

Perinatal dødsfall

Av studiene som ser på alderen til de fødende uavhengig av paritet synes det å være som alder påvirker forekomsten av perinatal dødsfall hos barnet. Flere studier viser en gradvis økning av odds ratio ved økende alder, høyest og signifikant først når den fødende kvinnen er over 40 år (17,24,25). Yaniv et al (20) beregner effekten av mulige konfundere som intrauterin vekst retardasjon, medfødte malformasjoner, gestasjonsalder og mors alder. Mors alder beregnes ikke til å være en uavhengig risikofaktor (20).

Av studiene som skiller på den fødende kvinnens paritet vises det motstridende resultat, bilag 29. Wang et al (9) som utførte studie på Rikshospitalet viser ingen endring i hyppighet ved paritetsgruppene eller påvirkning av alder (9). Luke et al (13) viser en moderat økende hyppighet av perinatal dødsfall ved alder uavhengig av paritetsgruppene med tilsvarende odds ratio i begge paritetsgruppene. Dette tilsier at paritet har liten innvirkning.

Reddy et al (33) bekrefter funnet om alder ved at odds ratio først når over 2 når kvinnene er over 40 år, og det gjelder begge paritetsgruppene. Reddy et al baserer sine tall på en studie foretatt i USA med totalt 5.450.000 fødsler (33). Forfatterene viser derimot at forekomsten av perinatal dødsfall er gjennomgående 2,5-3 ganger høyere blant førstegangsfødende enn flergangsfødende (33). Chan et al (14) understøtter funnet til Reddy et al. I deres studie, foretatt i Hong Kong, er hyppigheten for perinatal død hos barnet doblet hos 1.gangsfødende kvinner over 40 år til 5 pr 1000 fra 2 per 1000 hos flergangsfødende over 40 år (14), bilag 29.

Frøen et al (34) ser spesifikt på plutselige intrauterine uforklarlige føtale dødsfall (SIUUD) i Norge og angir raten for å være 1/1000. Til tross for at dette er en spesifikk kategori av perinatal dødsfall er det interessant å se hva de vurderer til å være relevante risikofaktorer. I deres studie viser de at alder over 35 år hos den fødende kvinnen er den sterkeste risikofaktor, etterfulgt av morens utdannelsesnivå og antall røyk daglig. Tabell 12.

Tabell 12. Effekten av vurderer risikofaktorer for SIUUD vist ved odds ratio. (34)

Risikofaktor	OR (95% KI)	Vurdert i forhold til
Mors alder		
30-35	2,9 (0,9-8,6)	Mor sin alder <25 år
>35	5,1 (1,3-19,6)	
1. gangsfødende	0,74 (0,42-1,30)	Flergangsfødende
Tidligere dødfødsel eller abort	0,63 (0,30-1,32)	Ikke opplevd tilsvarende forut
>10 røyk/dag	3,1 (1,2-8,1)	Ingen røyk pr dag
Utdannelse <10 år	3,8 (1,5-9,5)	Utdannelse >12 år
BMI>25 før graviditet	2,4 (1,1-5,4)	BMI<25 før graviditet

Delbare et al (11) viser også til påvirkning av lav utdanning på odds ratio. I deres studie påvirker lav utdanning med odds ratio 4,17(KI 2,74-6,35) (9). Joseph et al (23) ser ikke direkte på utdannelsesnivå, men inntektsnivå. Deres studie viser at kvinner i laveste inntektsgruppe har en justert odds ratio på 0,23 (0,18-0,47) i forhold til referansegruppen som er kvinner i høyeste inntektsgruppe.

Huang et al (35) har lagd en systematisk oversikt over risiko for dødfødsel. Oversikten viser at til tross for stor metodisk heterogenitet viser de inkluderte studiene en stabil og valid assosiasjon mellom økende maternell alder og risiko for dødfødsel. Den systematiske oversikten viser at studiene som korregerer for mulige konfundere, ikke klarer å identifisere konfundere som reduserer odds ratio av dødfødsel. Basert på dette vurderes alder til å være en risikofaktor for dødfødsel uavhengig av andre faktorer som kan øke med alder. De viser til at forekomsten i industrialiserte land hos eldre kvinner er 10 pr 1000 fødsler og at man kan forvente å få et levende barn i land hvor tilstrekkelig medisinsk hjelp tilbys. Forfatterne velger derfor å si at høy alder ikke burde være en absolutt grunn til å ikke planlegge barn da risiko for dødfødsel er lav (35)

Hvordan det går med barna

Kanungu et al (36) viser til en studie hvor de måler effekten av morens alder på det premature barnets overlevelse uten stor morbiditet. Kvinnene i deres utvalg har signifikant økt forekomst av keisersnitt, bruk av prenatal steroider, hypertensjon og diabetes med alder. På bakgrunn av dette kaller de det de observerer et sosialt paradoks. Dette paradokset går ut på at en ser en økt absolutt effekt på 5 % for overlevelse uten morbiditet, mortalitet redusert med 8 %, 11% reduksjon for nekrotiserende colitt, og 9 % reduksjon av sepsis for barnet for hvert 5 års sprang av mors alder fra 15 år. De justerte odds ratio er gjengitt i tabell 13.

Tabell 13 Forekomst av vurderte konsekvenser hos barn av eldre mødre. Gjengitt som korrigert odds ratio i forhold til mors økende alder.

Konsekvens	Justert OR* (95% KI)
Overlevelse uten alvorlig morbiditet	1,047 (1,001-1,095)
Mortalitet	0,922 (0,855-0,955)
Nekrotiserende enterocolitt	0,888 (0,816- 0,967)
Sepsis	0,904 (0,862- 0,948)

*Korrigert for gestasjonsalder ved fødsel, perinatale steroider, prenatal behandling, keisersnitt, SGA status, diabetes og hypertensjon hos mor.

Sutcliffe et al (37) utførte en kohort i England hvor de fulgte nærmere 79.000 barn ved 9 måneder, 3 år og 5 år i forhold til utilsiktet skade, innleggelse sykehus, immunisering, BMI, språkutvikling og sosiale og emosjonelle vansker. Barna til mødre over 40 år kom gjennomgående bedre ut på alle målte punktert. Studien inkluderer også barn som vokser opp i lavinntektsbydeler. Slik viser de at sosioøkonomisk status ikke er avgjørende, men faktisk morens alder. Utilsiktet skade sank lineært med mors alder. Innleggelse ved sykehus hadde også et lineært fall med alder. Ved 3 års alder var det 27,1 % innleggelser hvor mødre var 20 år, mot 21,6 % hos mødre 40 år. For immunisering var det lineær økning, men ikke signifikant. Barn av eldre mødre viste en overvekt inntil resultatet ble korrigert for mødres egen vekt. Mors alder viste seg da ikke å påvirke barnas BMI. I forhold til språkutvikling viste det seg at ved henholdsvis 3 og 5 års alder var barn av yngre mødre 0,22 og 0,21 standarddeviasjoner under nivået av eldre mødre sine barn. Ved måling av sosiale og emosjonelle vansker viste det seg at barn av yngre mødre lå 0,28 standarddeviasjoner over barn av eldre mødre ved 3 år, mot 0,16 standard deviasjoner ved 5 år. Dette viser at barn av eldre mødre har flere positive effekter av å være barn av eldre mødre (37)

Alder som risikofaktor

Studiene viser entydig at alder påvirker fertiliteten negativt hos kvinner. I USA anbefales kvinner over 35år, av denne grunn, å oppsøke helsevesenet om de ikke har blitt gravide etter 6 måneder eller tidligere om det er klinisk indikasjon. Komiteen for reproduktiv medisin sier også at alder er en viktig faktor da andre sykdommer øker med alder, for eksempel myomer, tubesykdom og endometriose (10). At grensen for risikosvangerskap satt til når kvinnen er over 35 år, utfordres av flere forskere. Dette er en definisjon satt i 1959, og man ser at helsen blant dagens befolkning og helsetilbudet har endret seg siden da. Det er en tanke i dag om at man skiller på kronologisk og biologisk alder. Selv om det er en økt hyppighet av for eksempel kronisk hypertensjon blant eldre kvinner, er det indikasjon på at dette kan påvirkes. Taddei et al (38) beskriver endotheldysfunksjon som en tilstand med manglende NO, en tilstand som fremmer aterosklerose og trombose. Alder er en avgjørende faktor som induserer endotel dysfunksjon og gir essensiell hypertensjon, men dynamisk trening kan hemme alderspåvirkningen (38). Dette er et eksempel på at en helsetilstand som for mange følger med alder kan påvirkes, slik at kronologisk og biologisk alder er forskjellig. Delbaere et al (11) beregner effekten av hypertensjon, diabetes og lav utdanning på alle deres målte endepunkter, og viser at samtlige komplikasjoners odds ratio, foruten fødselsmøte og makrosomi, ble redusert (11). Alder forblir en risikofaktor, men hypertensjon er den enkeltfaktoren av konfunderene som øker målte endepunkter mest (11). Som en motsats til argumentet om at alder er en risikofaktor som kan forebygges ved god helse skriver Jacobsson et al (15) at et viktig funn i deres studie er nettopp at den registrerte økte perinatale risiko ikke

er på grunn av morens pre-eksisterende medisinske tilstand eller svangerskapskomplikasjoner (15). Joseph et al (24) viser til at økt hyppighet av hypertensive tilstander, diabetes/svangerskapsdiabetes og andre kroniske sykdommer er ansvarlige for den økte raten av for eksempel pretermin fødsel i deres utvalg og Seud et al (22) at medisinske komplikasjoner betyr mer enn alder på utviklingen av obstetriske komplikasjon. Effekten av alder alene er derfor ikke entydig. Til tross for at flere studier viser at medisinske tilstander betyr mer, er dette faktorer som ved enkelte sykdommer kan forebygges. Slik sett er kvinnens helse viktig forut for og under svangerskapet.

I stedet for å se på 35 år som en terskelalder for når risiko øker er det flere studier som ønsker å se risikoøkningen som et kontinuum i forhold til alder (20,26). Noen mener at risiko ikke øker signifikant før kvinnen er 40 år, slik at graviditet opp til dette bærer liten risiko (16,17,24,35,39). Dette er delvis begrunnet i hyppighet av komplikasjon, men også at helsetjenestene har utviklet seg og kan tilby en kvinne i sene 30 årene og tidlig 40 årene et trygt svangerskap, sett bort fra kromosomfeilene som kan forekomme (14,40). Disse tankene understøttes av de vurderte studiene ved at det i flere tilfeller ikke er signifikante odds ratio før kvinnene er over 40 år. Før dette kan de være tendenser til økt hyppighet, men den kliniske relevansen er ikke tilstedet før kvinnen er 40 år. Ved siden av alder presiseres det at en frisk kvinne rundt 40 år kan anse et svangerskap som trygt da det til tross for økt risiko for komplikasjoner, så er den totale hyppigheten lav (16,24,35,39). En kvinne som velger å føde sitt første barn etter 35 år kan antas med høyere sannsynlighet å ha en stabil økonomi og høy utdanning, hvilket balanserer noen av de negative konsekvensene (23,36). Dette understøtter hva flere av studiene viser til. Svangerskapsdiabetes, prematur fødsel, lav fødselsvekt, makrosomi og strukturfeil er komplikasjoner som i stor grad påvirkes av andre faktorer enn alder. Disse komplikasjonene påvirkes i stor grad av faktorer som hypertensjon, diabetes og lav utdanning. Dette er faktorer som knyttes til sosioøkonomisk status. Joseph et al (23) undersøker hvorvidt sosioøkonomisk status påvirker forekomsten av komplikasjoner i Canada hvor det er gratis tilgang på helsetjenestene. Deres studie viser at sosioøkonomisk status virker også inn på samfunn hvor det er gratis tilgang på helsetjenester. Dette kan anvendes til det norske samfunn hvor gravide har gratis helsetjenester. Kvinner av høyinntektsfamilier viser seg å oftere være ikke-røykere og normalvektige, slik at disse oftere har en bedre helseprofil. Disse kvinnene har lavere relativ risiko for komplikasjoner som svangerskapsdiabetes, SGA og postneonatal dødsfall i forhold til kvinner i lavere inntektsfamilier (23). Denne studien viser derfor et bilde tilsvarende bildet av de inkluderte studiene.

Konklusjon

Studiene inkludert i dette ikke-systematiske søket viser at alder, paritet og faktorer som påvirkes av sosioøkonomisk status sammen virker på flere av komplikasjonene knyttet til svangerskap, fødsel og perinatal utfall. Sett under ett er alder en sterkere faktor enn paritet da det i 10 av 17 vurderte komplikasjoner kommer fram at alder er en viktig faktor, men tilsvarende gjelder kun for fem komplikasjoner i forhold til paritet. Alder er viktig ved nedgang i fertilitet, utvikling av svangerskapsdiabetes, alvorlig preeklampsi, placenta previa, forekomst av keisersnitt, barn med vekt svarende til SGA, kromosomfeil hos barnet. Økende alder påvirker til færre barn med strukturfeil og at det går bedre med premature barn. Det er ytterligere flere av komplikasjonene hvor alder har en effekt, men mer moderat. Dette gjelder prematur fødsel, instrumentell vaginal forløsning og økt blødning etter fødsel. Å være førstegangsfødende kommer uheldig ut for fem av de vurderte komplikasjonene. Dette gjelder ved preeklampsi, prematurt barn før uke 37, forløsning ved keisersnitt, instrumentell vaginal fødsel og å få barn med vekt svarende til SGA. En eldre førstegangsfødende kvinne vil derfor være mest utsatt for preeklampsi, keisersnitt, prematur fødsel før uke 37 og at barnet vil være lite for svangerskapsuken; SGA. Ved instrumentell vaginal forløsning har alder en svakere effekt, men å være førstegangsfødende var en sterk faktor for forekomst av denne typen forløsning. Flere studier viser til at den kliniske relevansen for flere komplikasjoner ikke er tilstedet før kvinnen er 40 år. Studiene presiserer derfor at en frisk kvinne rundt 40 år kan anse et svangerskap som trygt da det til tross for økt risiko for komplikasjoner, så er den totale hyppigheten lav (16,24,352,39).

For å kunne trekke sterkere slutninger trengs det å vurdere flere studier enn omfanget av denne oppgaven tillater. Det foregår mye forskning, men det kreves store utvalg. De fleste studiene er retrospektive kohort studier. Dette er en av de bedre metodene, men den har sine begrensninger som svekker funnene. For de sjeldne komplikasjonene er ikke kohort den beste design, slik at noen studier bør spisses til de sjeldne komplikasjonene som for eksempel abruptio placenta. Det er sikkert at det er flere faktorer enn alder og paritet som virker inn på forekomst av komplikasjoner. Det er flere studier som korrigerer for definerte konfundere, men det er ikke alltid de samme som er valgt. Det trengs en ytterligere entydig forskning slik at flere studier kan sammenlignes i forhold til konfundere og alder. Det svekker sammenligningsgrunnlaget at det er definert forskjellige aldersgrupper og til tider få aldersgrupper. Av de inkluderte studiene er det flere som skiller på paritet, men det er ikke beregnet odds ratio for risikoøkning mellom paritetene. Straks kvinnen har født flere ganger kommer faktoren flerfødsler inn i regnskapet og flere studier viser at dette kan endre bildet av komplikasjoner (14,25). Paritet kan ses på som en konfunder og det er viktig å vurdere effekten av dette da dagens kvinner i større grad er førstegangsfødende ved alder over 35 år.

Kunnskapen rundt problemstillingen er viktig for helsepersonell som kan begrunne sine anbefalinger bedre til kvinner og menn som planlegger familie og karrierevalg (22). Kunnskapen er allikevel viktigst for allmennheten. Da Tough et al viser til at kun 37,9 % menn og 46,4 % kvinner har tilstrekkelig kunnskap om reproduktive risikoer (6), bør

kunnskapen nå ut til yngre kvinner og menn i reproduktiv alder slik at de kan ta et valg basert på reel kunnskap (6,8)

Kilder

- 1) Statistisk sentralbyrå. 4Foreldrenes gjennomsnittsalder ved fødsler. 1946-2011(Internett)ssb.no 2012 <http://www.ssb.no/fodte/tab-2012-04-11-04.html>
- 2) Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for epidemiologi. Årstabeller for Medisinsk fødselsregister, år 2010, Fødsler i Norge(Internett).03.2012
<http://www.fhi.no/dokumenter/89e8f69449.pdf>
- 3) Statistisk sentralbyrå. 3.14 Levendefødte, etter mors alder. Prosent. (internett)2009 SSB.no. <http://www.ssb.no/histstat/tabeller/3-14.html>
- 4) Mathews, T.J, Hamilton, B.E. Mean Age of Mother, 1970-2000. National Vital Statistics Reports. 2002; Volume 51(1)1-13
- 5) Kari Mathilde Hestad Eldre Mødre- Du har kroppen til en ungpике, du trenger en baby (internett) . Klikk.no 14.10.2011
<http://www.klikk.no/foreldre/barnimagen/article705895.ece>
- 6) Tough S, Tofflemire K, Benzie K, Fraser-Lee N, Newburn- Cook C. Factors influencing Childbearing Decisions and knowledge of perinatal risks among Canadian men and women. Matern Child Health J 2007; 11: 189-198
- 7) Benzie K, Tough S, Tofflemire K, Frick C, Faber A, Newborn-Cook C. Factors influencing women's decisions about timing of motherhood. Journal of Obstetric Gynaecologic and Neonatal nursing 2006;35:625-633.
- 8) Cooke A, Mills T, Lavender T. "Informed and uninformed decision making"- Woman's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: A meta-synthesis. International Journal of nursing studies 2010;47:1317-1329
- 9) Wang Y, Tanbo T, Åbyholm T, Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations Arch Gynecol Obstet 2011; 284(1):31-37
- 10) American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertility and Sterility 2008;90(3)486-487
- 11) Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2007;135:41-46
- 12) Jolly M, Sebire N, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. Human reproduction 2000;15(11):2433-2437
- 13) Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. Human Reproduction 2007;22(5):1264-1272

- 14) Chan BCP, Lao TTH. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. *International journal of Gynecology and Obstetrics* 2008; 102, 237-241
- 15) Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2004;104(4):727-733
- 16) Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnant outcomes in women of very advanced age. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;45: 12-16
- 17) Cleary-Goldman J, Malone F, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2005; 105(5): 983-990
- 18) Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 1982; 306(7): 404-406
- 19) Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Human reproduction*. 2002;17(5):1399-1403
- 20) Yaniv SS, Levy A, Wiznitzer A, Holcberg MM, Sheiner E. A significant linear association exists between advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 755-759
- 21) Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(558):1-7
- 22) Seud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil A. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19(1):1-7
- 23) Joseph KS, Liston RM, Doddes L, Dahlgren L, Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *CMAJ* 2007;177(6):583-590
- 24) Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scot H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2005;205(6):1410-1418
- 25) Lisonkova S, Janssen PA, Sheps SB, Lee SK, Dahlgren L. The effect of maternal age on adverse birth outcomes: Does parity matter? *J Obstet Gynaecol Can* 2012;32(6):451-548
- 26) Main DM, Main EK, Moore DH. The relationship between maternal age and uterine dysfunction: A continuous effect throughout reproductive life. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1312-1320

- 27) Herstad L, Klungsøyr K, Skjærven R, Tanbo T, Eidem I, Forsèn K et al. Maternal age and elective cesarean section in a low-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:816-823
- 28) Smith GCS, Cordeaux Y, White IR, Pasupathy D, Missfelder-Lobos H, Pell JP et al. The effect of delaying childbirth on primary cesarean section rates. *PLoS Medicine* 2008;5(7):e144:1123-1132
- 29) Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES. Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: Indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):883-887
- 30) Hook EB. Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282
- 31) Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983;249:2034
- 32) Loane M, Dolk H, Morris, JK, a EUROCAT Working group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009;116:1111-1119
- 33) Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195:764-770
- 34) Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege Å, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factor for sudden intrauterine unexplained death: Epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway 1986- 1995 *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):694-702
- 35) Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008;178(2):165-172
- 36) Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Fauchon D, Lee SK et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates, A social paradox? *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2011;118(4): 872-877
- 37) Sutcliffe AG, Barnes J, Belski J, Julian G, Melhuish E. The health and development of children born to older mothers in the United Kingdom: observational study using longitudinal cohort data. *BMJ* 2012;345:e116:1-10
- 38) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, Ageing and Hypertension. *Current hypertension Reports* 2006;8:84-89
- 39) Carolan M, Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome: A review of the evidence. *Midwifery* 2010:1-9
- 40) Treacy A, Robson M, O’Herlihy C. Dystocia increases with advancing maternal age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195:760-763